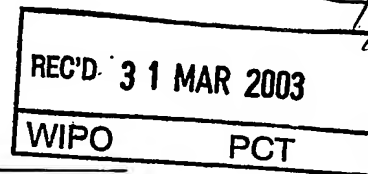


10/500990

Rec'd PCT/PTO 06 JUL 2004



# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 AVR. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30  
www.inpi.fr

**BEST AVAILABLE COPY**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

**BREVET D'INVENTION**  
**CERTIFICAT D'UTILITÉ**  
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2**

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

<b>REMARQUE DES AGENCES</b> <b>DATE</b> 07 JAN 2002 <b>LIEU</b> 67 INPI STRASBOURG <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0200129 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> - 7 JAN. 2002 <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> SAPH PAT FR 8		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> Cabinet METZ PATNI 63 rue de la Ganzau B.P. 63 67024 STRASBOURG CEDEX	
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  Appareil d'injection microdosée d'un produit actif par des jets de liquide de travail sous pression et procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen de cet appareil.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		SAPHIR MEDICAL	
Prénoms			
Forme juridique		Société anonyme	
N° SIREN		3 9 4 9 3 7 1 6 3	
Code APE-NAF			
Adresse		5 Chemin du Jubin	
Rue			
Code postal et ville		69570 DARDILLY	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES <b>7 JAN 2002</b> DATE <b>67 INPI STRASBOURG</b> LIEU <b>0200129</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		SAPH PAT FR 8	
<b>1 MANDATAIRE</b>			
Nom		METZ	
Prénom		Paul	
Cabinet ou Société		Cabinet METZ PATNI	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	63 rue de la Ganzau	
	Code postal et ville	67100	STRASBOURG
N° de téléphone (facultatif)		03.88.39.79.35	
N° de télécopie (facultatif)		03.88.39.03.44	
Adresse électronique (facultatif)			
<b>2 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>3 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>4 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Cabinet METZ PATNI P. METZ - Mandataire CPI (BMDM) n° 92 40 40		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne un appareil chirurgical, médical ou de diagnostic à jets de liquide sous pression permettant de réaliser une ou plusieurs injections microdosées d'un produit actif ou de traitement. Elle concerne également un procédé d'injection utilisant cet appareil.

Plus généralement, elle concerne aussi un procédé de génération par cet appareil d'une séquence de jets liquides comprenant au moins une impulsion de liquide de travail sous pression suivie d'une impulsion microdosée de produit actif.

Dans le cadre d'un traitement médical, au cours d'une intervention chirurgicale ou d'une action de diagnostic, il est souvent avantageux d'administrer un produit actif, par exemple un médicament, un produit utile à l'intervention chirurgicale ou un agent de diagnostic, directement au contact de la zone malade ou à traiter qui se situe la plupart du temps à l'intérieur du corps humain, dans un organe ou dans le tissu de celui-ci.

De façon classique, on utilise pour cela un cathéter d'injection, que l'on introduit et que l'on pousse le long d'un vaisseau à l'intérieur du corps du patient jusqu'à ce que son extrémité distale, présentant un ou plusieurs orifices ou éventuellement prolongée par une aiguille d'injection, se trouve le plus près possible de la zone à traiter. Puis on injecte le produit actif sous pression sur la zone à traiter à travers l'(es) orifice(s) ou l'aiguille de l'extrémité du cathéter d'injection.

Actuellement, on assiste au développement croissant de thérapies géniques et cellulaires nécessitant l'utilisation de produits actifs spécifiques, tels que par exemple des cellules, des gènes, des plasmides ou des protéines, dont l'injection est délicate et pose de nouveaux problèmes.

En effet, ces produits, souvent à base de

cellules vivantes, sont particulièrement fragiles. Ils sont par exemple sensibles aux chocs, aux pressions trop élevées, aux conduits de diamètre réduit.

5 Ils doivent de plus être injectés en très petites quantités tout en respectant une dilution et un dosage précis.

En outre, leur diffusion est difficile. Lorsqu'ils sont injectés au moyen d'un dispositif classique de type seringue ou cathéter d'injection à  
10 aiguille, au lieu de se diffuser progressivement ces produits ont tendance à rester dans une sphère localisée au niveau du point d'injection. L'efficacité du traitement s'en trouve fortement réduite et le nombre des points d'injection doit être multiplié.

15 Le but de l'invention est de fournir un appareil et un procédé permettant d'améliorer l'injection notamment de ce type de produits.

On connaît par ailleurs des dispositifs sans aiguille permettant d'injecter un produit de traitement  
20 sous pression. Avec ce type de dispositif, on ne réalise plus de perforation mécanique du tissu préalable à l'injection. La pénétration dans le tissu s'effectue grâce à la force de pression du liquide qui après avoir été éjecté vient frapper le tissu avec une  
25 force suffisante pour le perforer et former un canal d'injection, puis diffuse dans le tissu à partir de ce canal.

Grâce à la pression avec laquelle il est injecté, le liquide de traitement pénètre beaucoup plus  
30 profondément qu'avec un dispositif d'injection classique à aiguille et sa diffusion est plus étendue.

Ces dispositifs peuvent être équipés d'un cathéter qui permet de réaliser l'injection à  
35 l'intérieur du corps du patient, directement au contact de l'organe ou du tissu à traiter.

Cependant, si ces dispositifs d'injection sous pression présentent de nombreux avantages par

rapport aux dispositifs classiques, ils ne sont pas adaptés à l'injection des produits actifs utilisés dans le cadre de thérapies géniques ou cellulaires. En effet, ces produits, contenant souvent des virus ou des cellules vivantes, sont très fragiles. Lorsqu'ils sont éjectés sous pression par ce type de dispositifs, ils se détériorent par la violence du choc contre le tissu traité qui provoque généralement la mort des cellules vivantes et anéantit tout le potentiel d'activité du produit.

Le but de l'invention est d'enseigner un appareil d'injection sous pression, présentant tous les avantages de ce type de dispositifs, mais permettant d'injecter de façon microdosée un produit actif fragile tel que par exemple un produit transgénique, sans aucune détérioration.

Le principe inventif consiste à dissocier la phase de réalisation d'un canal d'injection, néfaste pour les substances fragiles, de celle de l'injection du produit actif.

Le dispositif selon l'invention permet de réaliser un tir d'un liquide de travail sous pression contre le tissu à traiter de manière à creuser un canal d'injection, puis d'injecter le produit actif dans ce canal.

Ces deux opérations se font successivement mais dans un temps court et avec un même appareil. Le chirurgien peut effectuer successivement plusieurs tirs et donc plusieurs injections de produit actif, dans un même canal d'injection ou à plusieurs endroits du tissu à traiter; les paramètres de chaque tir du processus d'injection étant préalablement choisis et programmés par le chirurgien de manière à optimiser l'injection en fonction de chaque cas individuel.

Le produit actif, n'étant pas utilisé pour creuser le conduit, ne subit pas de choc violent et est parfaitement préservé. Il peut cependant être envoyé

sous pression et en profondeur dans le tissu visé. Sa diffusion est donc grandement améliorée par rapport à un dispositif classique d'injection.

5 Par la demande de brevet WO 00/56232 au nom de SAPHIR MEDICAL PRODUCTS GMBH, on connaît un appareil de dissection par liquide sous pression permettant également d'injecter un liquide de traitement par projection sous pression.

10 Ce dispositif prévoit soit de directement mélanger le produit de traitement dans la réserve de liquide de travail, soit de disposer d'une réserve de liquide de travail et d'une réserve indépendante de produit de traitement, les deux étant mises sous pression par un générateur de pression.

15 Dans le premier cas, le produit actif se trouve dilué dans le liquide de travail et est utilisé en même temps que celui-ci. Un tel cas de figure ne peut convenir pour les produits fragiles visés par l'invention. En effet, ils seraient alors détruits en  
20 creusant le canal d'injection.

En outre, le liquide de travail, le plus souvent du sérum physiologique, est généralement conditionné dans des poches souples en matière plastique de grande contenance, classiquement d'un  
25 litre. Le produit actif, cher et difficile à fabriquer, se trouve généralement sous forme de petites quantités et serait très fortement dilué dans la réserve de liquide de travail, ce qui conduirait à une concentration sous la forme injectée incompatible avec  
30 les applications recherchées.

Dans le second cas de figure, une réserve de produit de traitement est mise sous pression par le générateur de liquide sous pression. Le chirurgien déclenche le tir du produit actif au moyen d'un organe  
35 de commutation ou de mélange non décrit.

La demande WO 00/56232 envisage également d'une manière générale la réalisation de combinaisons

d'impulsions de liquide de travail et de produit de traitement au sein d'un train discontinu d'impulsions constitutives d'un jet pulsé, à l'aide d'un moyen de multiplexage non décrit.

5 Ces différentes variantes sont envisagées d'une façon très générale, sans qu'une réalisation précise ne soit décrite et restent donc sur un plan purement théorique.

10 L'invention permet d'apporter une réalisation concrète de ce principe général en enseignant un dispositif de dérivation jouant le rôle de cet organe de mélange, de commutation ou de multiplexage.

15 L'appareil d'injection selon l'invention comprend, comme l'appareil décrit dans cette demande antérieure, une réserve de liquide de travail pouvant être mis sous pression par un générateur de liquide sous pression, une pièce à main se terminant par une extrémité active comportant des moyens de sortie d'un jet sous pression, continu ou pulsé, de liquide de travail et d'un jet de produit actif.

20 Selon l'invention, l'appareil comporte en outre :

- une branche principale de circuit fluidique, reliant la réserve de liquide de travail à la pièce à main, et dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état d'une première vanne ;
- 25 - une branche secondaire de dérivation, parallèle à la branche principale et isolée fluidiquement de celle-ci, destinée à contenir le produit actif, et dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état d'une deuxième vanne ; et
- 30 - un moyen de multiplexage permettant de commander de façon indépendante l'ouverture et la fermeture des vannes de chacune des deux branches du circuit selon des paramètres prédéterminés.
- 35

Ces paramètres sont quelconques et sont préalablement choisis et enregistrés par le chirurgien



en fonction du cas particulier à traiter.

En faisant varier les paramètres d'ouverture des deux vannes des deux branches du circuit, le chirurgien peut obtenir avec l'appareil selon  
5 l'invention de très nombreuses possibilités d'injection.

L'invention enseigne ainsi par exemple un procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen de cet appareil dans lequel on ouvre  
10 simultanément les deux vannes des deux branches du circuit afin de réaliser ce mélange dans l'extrémité active de l'appareil et de générer un jet constitué d'un mélange de produit actif et de liquide de travail dont les proportions sont précisément fixées par un  
15 réglage du temps d'ouverture de chacune des vannes.

L'invention enseigne également un procédé d'injection utilisant cet appareil dans lequel on creuse un canal d'injection par le tir d'un jet de liquide de travail sous pression, puis dans une phase  
20 ultérieure, on injecte le produit actif dans ce canal d'injection.

Le canal d'injection étant creusé dans un premier temps par le tir du jet de liquide de travail sous pression, le produit actif injecté dans un second  
25 temps est parfaitement préservé.

Plus généralement, elle enseigne un procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen de cet appareil caractérisé en ce que l'on génère une séquence comprenant au moins une impulsion de liquide  
30 de travail sous pression, suivie d'une impulsion microdosée de produit actif.

Selon ce procédé, on ouvre d'abord la vanne de la branche principale du circuit afin de générer une impulsion formée d'une quantité appropriée de liquide  
35 de travail sous pression, puis dans une étape suivante on ouvre la vanne de la branche de dérivation afin de générer une impulsion formée de la quantité souhaitée

de produit actif.

Là encore, les quantités de liquide formant les impulsions de liquide de travail et de produit actif peuvent être précisément établies en fixant les  
5 temps d'ouverture de chacune des vannes.

L'impulsion de produit actif peut éventuellement être suivie d'une nouvelle impulsion de liquide de travail sous pression. Cette nouvelle impulsion peut par exemple servir à pousser le produit  
10 actif plus profondément au cœur du tissu à traiter.

L'impulsion de produit actif peut aussi être générée sous haute pression, c'est-à-dire avec une pression correspondant sensiblement à celle du liquide de travail.

Cependant, certains produits particulièrement fragiles ne supportent pas d'être soumis à une telle pression. De manière particulièrement avantageuse, l'impulsion de produit actif peut également être  
15 générée à une pression inférieure à celle du liquide de travail et de préférence à basse pression.

De part leur conception inventive, l'appareil et le procédé selon l'invention permettent d'utiliser facilement de très petites quantités de produit actif et de réaliser de microdosages de celui-ci.

L'appareil et le procédé selon l'invention sont donc particulièrement bien adaptés à l'injection de produits actifs transgéniques. Ils peuvent cependant être utilisés dans toutes sortes d'autres applications chirurgicales, médicales, thérapeutiques ou de  
25 diagnostic.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée qui va suivre, description faite en référence aux dessins annexés, dans lesquels :

- 35 . la figure 1 est une vue générale schématique de l'appareil d'injection selon l'invention ;
- . la figure 2 est une vue schématique d'une partie de

l'appareil d'injection selon l'invention correspondant à la branche principale et à la branche de dérivation du circuit hydraulique ;

5 la figure 3 est une vue schématique similaire à celle de la figure 2, représentant la partie de l'appareil d'injection selon l'invention correspondant à la branche principale et à la branche de dérivation du circuit, avec un conduit de faible diamètre ;

10 la figure 4 est une vue d'une autre variante de la partie de l'appareil d'injection selon l'invention correspondant à la branche principale et à la branche de dérivation du circuit, ne comportant pas de robinet d'introduction du produit actif mais dans laquelle la tubulure de dérivation sert de

15 réserve dosée de produit actif ;

la figure 5 est un graphique représentant la nature et la quantité de liquide délivré par l'appareil au cours du temps, lors d'un exemple particulier de son application à deux injections successives

20 microdosées de produit actif.

les figures 6 à 12 sont des vues schématiques d'une partie de l'appareil d'injection selon l'invention, correspondant à la branche principale et à la

25 branche de dérivation du circuit et au cathéter, dans diverses configurations correspondant à différents moments, référencés de VI à XII sur le graphique de la figure 5, au cours de l'exemple d'application représenté sur la figure 5.

30 Le dispositif d'injection selon la présente invention va maintenant être décrit de façon détaillée en référence aux figures 1 à 12. Les éléments équivalents représentés sur les différentes figures porteront les mêmes références numériques.

35 Sur la figure 1, on a représenté schématiquement un appareil d'injection 1 selon l'invention capable d'envoyer un ou plusieurs jets de

liquide de travail stérile sous pression et d'injecter une ou plusieurs quantités microdosées de produit actif.

5 Cet appareil comporte une réserve 2 de liquide de travail, par exemple une poche souple en matière plastique contenant le liquide de travail, reliée à un générateur 3 de liquide sous pression.

10 Selon un mode préférentiel de réalisation, le générateur 3 de liquide sous pression est une enceinte dans laquelle on enferme la réserve 2 de liquide de travail et que l'on remplit par un gaz neutre sous pression afin de comprimer la poche et de mettre le liquide sous pression.

15 La pression du jet de liquide généré peut être réglable afin de l'adapter aux besoins. La pression à l'intérieur de l'enceinte est de préférence comprise entre 0,3 et 200 bars et préférentiellement entre 0,3 et 100 bars.

20 L'enceinte peut également être chauffée de façon thermostatée à une température voisine ou légèrement supérieure à 37°C afin que le liquide de travail atteignant le site de l'intervention soit approximativement à la même température que le corps du patient.

25 Le liquide de travail utilisé est de préférence du sérum physiologique stérile utilisé à une pression adaptée fonction de l'application. Une valeur adaptée de haute pression du liquide de travail citée ici uniquement à titre d'exemple est d'environ 20 bars.

30 D'autres liquides stériles peuvent évidemment être utilisés en tant que fluide stérile de travail comme par exemple une solution saline, une solution de glucose, de Ringer-lactate, d'hydroxy-éthyl-amidon ou un mélange de ces solutions.

35 Le liquide de travail stérile est amené, par l'intermédiaire d'une tubulure formant la branche principale 4 du circuit hydraulique, à une pièce à main

5 qui permet à l'utilisateur de commander le déclenchement du jet de liquide de travail et/ou de produit actif et de le diriger.

5 La pièce à main 5 comporte un corps 6 ergonomique, permettant une préhension et un maniement aisés et pouvant présenter des organes de commande tels que par exemple des boutons-poussoirs 7.

10 La pièce à main 5 est prolongée par une extrémité active 8. Il s'agit dans cette variante d'un cathéter 9. Il se présente de façon classique sous la forme d'un conduit souple 10 dans et le long duquel transite le liquide de travail stérile sous pression ainsi que le produit actif ou de traitement.

15 Le cathéter 9 comprend une extrémité proximale 11 manipulée par le chirurgien et une extrémité distale 12 introduite à l'intérieur du corps du patient.

20 L'extrémité distale 12 du cathéter présente un ou plusieurs orifices par lequel ou lesquels le liquide de travail et le produit actif sont éjectés.

25 Le cathéter 9 peut comporter des moyens de navigation et d'orientation connus qui, ne faisant pas partie de l'invention, n'ont pas été représentés sur les figures. Son extrémité distale 12 est articulée et peut comporter en outre un système de repérage afin de pouvoir se positionner à l'endroit approprié et selon une inclinaison préférentielle, l'ensemble étant commandé à partir de la pièce à main 5.

30 Le cathéter 9 peut également comporter un système d'ancrage afin d'assurer une immobilisation de l'extrémité distale active lors des tirs de liquide, améliorant ainsi la précision des interventions. Il peut s'agir d'un quelconque moyen d'ancrage mécanique ou d'un moyen utilisant une aspiration.

35 Dans ce cas, l'appareil d'injection 1 comporte un système d'aspiration 13 relié à une source de vide 14, par exemple une pompe à vide ou le circuit

général de vide de l'hôpital. Ces moyens facultatifs ont été représentés en traits interrompus sur la figure 1.

On peut alors imaginer une variante de cathéter 9 qui comporte un conduit d'aspiration entourant le conduit 10 de manière concentrique et s'évasant au niveau de l'extrémité distale 12 du cathéter pour former une jupe.

Ainsi, après avoir positionné l'extrémité distale 12 du cathéter près d'une zone de tissu ou de paroi d'un organe à traiter, le chirurgien peut plaquer l'extrémité distale contre cette zone en déclenchant l'aspiration au niveau de la jupe qui se comporte alors comme une ventouse.

Avantageusement, la jupe isole physiquement le site d'injection de la circulation sanguine et du reste du corps du patient.

En effet, le produit actif, utile et bénéfique sur la zone ciblée, peut être néfaste, voire toxique s'il est appliqué à d'autres organes du patient non concernés par le traitement. C'est notamment souvent le cas dans les thérapies géniques, au cours desquelles on peut par exemple administrer à l'organe cible des gènes, des cellules, des acides nucléiques ou des protéines génétiquement modifiés, appliqués de façon isolée ou au moyen d'un vecteur par exemple un virus.

Il est ainsi très important que le produit administré, développé pour une application spécifique, reste localisé sur le site de son injection et ne soit pas emporté hors du site de traitement par le flux de la circulation sanguine afin d'éviter qu'il aboutisse malencontreusement à d'autres organes non visés.

Avec l'appareil selon l'invention, le produit actif est injecté en profondeur au cœur du tissu à traiter, ce qui diminue fortement la probabilité pour celui-ci de ressortir du canal d'injection et d'aboutir

à un organe non concerné par le traitement.

Si l'extrémité distale 12 du cathéter est pourvue d'une jupe d'aspiration, le site d'injection est complètement isolé de la circulation sanguine du patient, jusqu'à ce qu'une diffusion complète du produit actif dans le tissu concerné ait eu lieu. Les risques de dispersion accidentelle sont ainsi encore diminués.

Pour limiter encore les risques, ces principes actifs sont souvent formulés sous la forme d'un liquide particulièrement visqueux afin d'éviter que celui-ci ne s'écoule hors du canal d'injection. Avantageusement, l'appareil selon l'invention est parfaitement adapté pour l'injection de produits quelle que soit leur viscosité.

Selon une variante préférentielle non représentée, le cathéter 9 peut comporter à son extrémité distale un outil perforant ou piquant rétractable, de préférence du type aiguille rétractable, mobile entre une position sortie de travail et une position rentrée de sécurité à l'intérieur du cathéter, permettant de réaliser un travail de piqure initiant le creusement du canal d'injection par une perforation mécanique.

Selon une originalité brevetée par ailleurs, la sortie de l'outil d'extrémité peut être provoquée automatiquement par la pression du liquide s'échappant du cathéter, l'outil d'extrémité étant automatiquement rétracté à l'intérieur du cathéter en l'absence de liquide ou si la pression de celui-ci est inférieure à une valeur de seuil.

L'appareil d'injection 1 comporte également une branche secondaire de dérivation 15 destinée à contenir le produit actif à injecter.

Cette tubulure secondaire 15 est de préférence reliée à une réserve de produit actif ou de traitement 16 par un moyen de mise en communication 17.

La réserve de produit actif 16 peut être de nature quelconque. Il s'agit par exemple d'un système autoperçutable d'une dose précise de produit actif. Il peut également s'agir d'une simple seringue dans laquelle le chirurgien a placé le produit actif et qu'il utilise pour introduire le produit actif dans l'appareil d'injection par l'intermédiaire du moyen de mise en communication 17.

Le moyen de mise en communication 17 peut par exemple être une vanne de charge 18 à trois voies telle que représentée sur les figures. Afin d'éviter les erreurs de manipulation, la vanne de charge 18 est de préférence une vanne à deux voies.

Par une simple ouverture de la vanne 18, le chirurgien peut dans un premier temps mettre la réserve de produit actif 16 en communication avec la branche secondaire 15 de l'appareil afin de charger celle-ci en produit actif. La vanne de charge est alors placée dans la configuration représentée sur la figure 3. Le chirurgien peut ainsi par exemple remplir la tubulure secondaire 15 avec le contenu d'une seringue.

Puis dans un deuxième temps, il peut mettre la branche secondaire de dérivation 15 en communication avec la branche principale 4, l'appareil étant alors prêt pour l'injection. Le robinet se trouve dans la configuration des figures 1 et 2.

L'homme du métier pourra sans difficulté imaginer une variante de l'appareil selon l'invention dans laquelle ces étapes seraient automatisées.

La branche secondaire de dérivation 15 est isolée de la branche principale 4 du circuit fluide par deux clapets anti-retours 19 et 20 positionnés aux deux extrémités de la tubulure de dérivation, respectivement à l'entrée et à la sortie de celle-ci.

Un clapet anti-retour 21 est de préférence disposé à la sortie de la tubulure principale 4 de manière à éviter tout retour de liquide de travail ou



de produit actif pouvant entraîner une contamination vers l'amont du circuit fluide.

La circulation fluide dans chacune des branches du circuit dépend de l'état ouvert ou fermé de deux vannes d'isolement 22 et 23 équipant respectivement la branche principale et la branche secondaire du circuit.

Selon un mode de réalisation préférentiel, l'une au moins de ces vannes d'isolement 22 ou 23, et de préférence les deux, comprend ou comprennent chacune, un galet à profil de came qui en position fermée écrase la tubulure par l'extérieur.

Pour des raisons techniques liées à la nature des conduits, les deux vannes d'isolement 22 et 23 sont montées à proximité immédiate des clapets anti-retour 20 et 21. Si les possibilités techniques ou technologiques le permettent, les clapets anti-retour 20 et 21 sont ou seront intégrés aux vannes d'isolement 22 et 23 ou inversement.

Selon un mode de réalisation avantageux, ces deux vannes sont commandées, de préférence électroniquement, par un moyen de multiplexage 24. Selon une caractéristique essentielle de l'invention, ces deux vannes d'isolement 22 et 23 sont actionnées indépendamment l'une de l'autre.

Le multiplexeur 24 commande l'ouverture et la fermeture des vannes d'isolement 22 et 23 en fonction de paramètres de temps et de durée, préalablement enregistrés par le chirurgien et pouvant être quelconques, afin de réaliser une séquence d'injection optimale pour le cas particulier à traiter.

On peut envisager de modifier les temps d'ouverture des vannes d'isolement 22 et 23 en fonction de la viscosité des liquides dont le passage est commandé.

Lorsque la vanne d'isolement 22 est ouverte et la vanne d'isolement 23 fermée, un jet de liquide de

travail sous pression est éjecté de l'extrémité distale 12 du cathéter 9.

5 Ce tir de liquide de travail sous pression peut par exemple permettre de creuser un canal d'injection. Il peut également être utilisé pour toute autre application de découpe ou de dissection appropriée, préalable ou postérieure à l'injection.

10 Pour une meilleure efficacité, le tir de liquide de travail sous pression peut être réalisé pulsé selon une pratique connue dans ce domaine.

15 Lorsque la vanne d'isolement 22 est fermée et la vanne d'isolement 23 ouverte, le liquide de travail sous pression circule dans la branche de dérivation 15 et vient pousser le produit actif présent dans la branche secondaire. De cette façon, le produit actif se trouve propulsé par le liquide de travail sous pression jusqu'à l'extrémité distale du cathéter et est injecté dans le conduit d'injection précédemment creusé.

20 Si les deux vannes d'isolement sont ouvertes simultanément, un mélange se forme au niveau de la réunion des deux branches du circuit et un produit actif dilué est éjecté en sortie du cathéter.

25 Comme évoqué dans la partie introductive de la présente demande, le chirurgien peut obtenir de très nombreuses possibilités d'injection en faisant varier les paramètres d'ouverture et de fermeture des vannes d'isolement 22 et 23.

30 L'appareil d'injection selon l'invention permet d'assurer la parfaite stérilité requise pour les interventions de type chirurgical. En effet, tous les éléments du circuit fluide, susceptibles d'être contaminés, sont des éléments stériles jetables et à usage unique : de la poche stérile contenant le liquide de travail, à la réserve de produit actif, aux 35 différentes tubulures, clapets, vannes, raccords et autres éléments hydrauliques, jusqu'à la pièce à main et le cathéter.

Sur la figure 1, tous les éléments jetables de l'appareil d'injection destinés à un usage unique ont été représentés en gris. Les éléments destinés à être gardés ont eux été représentés en noir.

5 La figure 4 représente de façon plus détaillée un autre mode de réalisation de l'invention. Selon cette variante, les branches principales 4 et secondaire 15 du circuit sont disposées en parallèle et reliées à leurs extrémités par les bifurcations 25 et  
10 26.

La branche principale 4 se décompose respectivement, à partir de la bifurcation 25 et dans le sens de l'écoulement du fluide, en une tubulure 27 pouvant être écrasée, préférentiellement à son  
15 extrémité, par la came de la vanne d'isolement 22, un clapet anti-retour 21 et une tubulure 28 aboutissant à la bifurcation 26.

La branche secondaire 15 se décompose respectivement, à partir de la bifurcation 25 et dans le sens de l'écoulement du fluide, en une tubulure 29,  
20 un clapet anti-retour 19, une tubulure 30 pouvant être écrasée, préférentiellement à son extrémité, par la came de la vanne d'isolement 23, un clapet anti-retour 20 et une tubulure 31 aboutissant à la bifurcation 26.

25 Après la bifurcation 26, une tubulure 32 commune aux deux branches va alimenter la pièce à main 5.

Selon la variante de la figure 4, l'appareil d'injection peut ne pas comporter de vanne de charge en  
30 liquide actif. Dans ce mode de réalisation, la tubulure 30 joue directement le rôle de la réserve de produit actif 16. La portion de tubulure 30 sert de réserve calibrée pour une dose précise de produit actif.

Elle peut être de longueur et de diamètre  
35 variables selon le volume de produit actif à injecter. Un tel système permet avantageusement d'injecter de très faibles quantités de produit actif. On peut ainsi,

en utilisant une tubulure 30 de longueur adaptée, obtenir par exemple une réserve dosée de 1 ou 2 ml de produit actif.

5 Une telle caractéristique répond parfaitement bien aux préoccupations rencontrées dans le cadre des thérapies géniques ou cellulaires au cours desquelles on dispose généralement de très petits volumes de produit actif à injecter. Du fait de ces petits volumes, l'utilisation des systèmes classiques  
10 d'injection devient problématique et les contenants usuels tels que les poches souples en matière plastique se révèlent inadaptés.

L'appareil selon l'invention permet de réaliser de façon simple et efficace des injections de  
15 micro-quantités de produit actif selon un dosage précis.

Cependant, lorsque le produit actif contient des cellules vivantes, il est important d'utiliser des tubulures présentant un diamètre suffisant. En effet,  
20 avec des conduits de diamètres trop restreints on provoque la mort des cellules rendant l'injection complètement sans effet.

Selon un mode de réalisation préférentiel, un diamètre intérieur approprié pour les tubulures est par  
25 exemple voisin de 1,5 mm.

Pour diminuer le volume de la réserve de produit actif tout en assurant une bonne conservation de celui-ci, il est alors possible de diminuer la longueur de la tubulure calibrée 30.

30 Les tubulures, clapets anti-retours, vannes et autres éléments du circuit fluïdique sont réalisés avec des matériaux résistants à la haute pression. On peut ainsi par exemple utiliser des tubulures haute pression en polyamide tressé.

35 Certains produits actifs sont en outre sensibles à la haute pression et ne peuvent être injectés sous une pression identique à celle du liquide

de travail sans risquer une détérioration nuisant à leur efficacité.

Dans ce cas et selon une variante de l'appareil selon l'invention représentée à la figure 3, la branche secondaire de dérivation 15 peut comporter une portion de tubulure 33 de diamètre intérieur réduit, servant à réduire fortement la pression du liquide qui la traverse.

Cette portion de tubulure 33 de diamètre intérieur réduit remplace de préférence, la portion de tubulure 29, située à l'entrée de la branche secondaire de dérivation 15 avant le clapet anti-retour 19.

Lorsque la vanne d'isolement 23 est ouverte, le liquide de travail sous pression, en provenance de la réserve 2 et du générateur de liquide sous pression 3, entre dans la portion de tubulure ou restriction 33 présentant un diamètre fortement réduit. Cet étranglement provoque une diminution notable de sa pression avant son arrivée au contact du produit actif présent dans la tubulure 30 de la branche de dérivation.

Le produit actif peut ainsi être éjecté avec une pression nettement inférieure à celle du liquide de travail, ce qui préserve avantageusement les substances les plus fragiles.

Cette diminution de pression peut être modulée en jouant sur le diamètre et la longueur de la restriction 33.

Selon une variante préférentielle, la tubulure ou restriction 33 présente par exemple un diamètre interne voisin de 0,3 mm.

Le liquide de travail étant le seul à traverser la portion de tubulure 33, il est possible de fortement réduire son diamètre sans risquer de détériorer les cellules vivantes du produit actif.

Ainsi et selon une caractéristique essentielle de l'invention, l'appareil d'injection

permet avantageusement de réaliser un canal d'injection sous haute pression puis d'injecter un produit actif à basse pression.

5 Par ailleurs, l'utilisation d'une portion de tubulure à diamètre réduit ou restriction 33 peut également permettre d'injecter des micro-quantités de produit actif.

10 En effet, pour des raisons techniques le temps d'ouverture de la vanne d'isolement 23 ne peut être diminué en deçà d'une durée minimale limite imposée par les caractéristiques de l'appareil. Cette durée minimale d'ouverture provoque l'injection d'une quantité minimale de produit actif qui ne peut être réduite pour une même pression d'injection.

15 En diminuant la pression d'injection au moyen de la restriction 33, il est possible de réduire la quantité de produit actif injectée pour un même temps d'ouverture de la vanne d'isolement 23.

20 L'appareil selon l'invention permet ainsi avantageusement de réaliser des injections de micro-quantités de produit actif.

25 Le fonctionnement de l'appareil selon l'invention sera mieux compris par la description d'un exemple précis de fonctionnement correspondant aux figures 5 à 12. Il doit cependant être bien compris qu'il ne s'agit que d'un cas particulier d'utilisation de l'appareil selon l'invention, ayant pour but d'illustrer l'une des nombreuses possibilités d'application offertes par cet appareil d'injection et  
30 non de limiter la protection d'une quelconque façon.

Selon cet exemple, on veut réaliser une injection constituée de deux tirs successifs de 160  $\mu$ l de produit actif, chacun de ces tirs étant précédé d'un tir de 140  $\mu$ l de liquide de travail sous pression afin  
35 de creuser le canal d'injection.

On dispose d'une réserve de produit actif de par exemple 500  $\mu$ l.

L'appareil d'injection utilisé comporte un cathéter renfermant un volume de  $600 \mu\text{l}$  et une tubulure de dérivation calibrée de  $500 \mu\text{l}$ .

5 Sur les différentes figures, le liquide de travail a été symbolisé par des hachures de couleur noire et le produit actif par des hachures inversées de couleur grise.

10 Dans un premier temps, le chirurgien commence par purger l'appareil d'injection afin de chasser l'air qu'il contient pour le remplir par du liquide de travail. Pour cela, il ouvre les vannes d'isolement 22 et 23 et déclenche l'écoulement du liquide de travail.

15 La vanne de charge 18 doit être placée dans la configuration des figures 1 et 2, mettant en communication la branche secondaire 15 avec la branche principale 4.

20 Le liquide de travail remplit peu à peu la branche principale 4, la branche de dérivation 15 et le cathéter 9. Au temps  $t_1$ , du liquide de travail commence à sortir à l'extrémité distale du cathéter.

25 Au temps  $t_2$ , le chirurgien ferme les vannes d'isolement 22 et 23. L'écoulement de liquide de travail à la sortie du cathéter s'arrête. L'ensemble du circuit hydraulique interne de l'appareil d'injection est rempli de liquide de travail. L'appareil se trouve alors dans la configuration représentée sur la figure 6.

30 Le chirurgien réalise alors le chargement de l'appareil en produit actif. Pour cela, il ouvre la vanne de charge 18, comme sur la figure 3, de manière à mettre en communication la conduite de dérivation 15 avec la réserve de produit actif 16. Il peut s'agir par exemple d'une seringue remplie de produit actif qu'il place à l'entrée de la vanne 18.

35 Au temps  $t_3$ , il ouvre la vanne 23 et commence à remplir la conduite 15 avec le produit actif. Celui-ci chasse le liquide de travail initialement présent.

Une quantité de liquide de travail équivalente à la quantité de produit actif introduite s'écoule hors du cathéter. Dans l'exemple illustré, cette quantité est de 500  $\mu$ l.

5            Au temps  $t_4$ , l'introduction de produit actif est terminée. Le chirurgien ferme la vanne d'isolement 23 et replace la vanne de charge 18 dans la position représentée sur la figure 2 afin de remettre les deux branches du circuit en communication. L'appareil se  
10           trouve alors dans la configuration représentée sur la figure 7.

On prépare ensuite alors les tirs en disposant successivement les paquets de fluide selon un ordre et des quantités appropriés et en les plaçant en  
15           position de tir à l'extrémité du cathéter juste avant l'orifice de sortie.

Pour ce faire, la vanne d'isolement 23 est ouverte au temps  $t_5$  pendant une durée correspondant à un écoulement à travers cette vanne de 160  $\mu$ l de  
20           produit actif poussé par l'entrée de 160  $\mu$ l de liquide de travail sous pression dans la branche de dérivation 15.

Une quantité correspondante de liquide de travail s'échappe en sortie du cathéter 9.

25           L'appareil se trouve alors dans la configuration de la figure 8.

Au temps  $t_6$ , la vanne d'isolement 23 est refermée et la vanne d'isolement 22 est ouverte jusqu'au temps  $t_7$ . Cette durée d'ouverture correspond à  
30           l'écoulement de 140  $\mu$ l de liquide de travail sous pression à travers la vanne 22. 140  $\mu$ l de liquide de travail sont expulsés simultanément hors du cathéter. L'appareil est alors dans la situation de la figure 9.

Au temps  $t_7$ , la vanne d'isolement 22 est  
35           refermée et la vanne d'isolement 23 est ouverte jusqu'au temps  $t_8$ . Cette durée d'ouverture correspond à l'écoulement de 160  $\mu$ l de produit actif à travers la



vanne 23, poussé par le liquide de travail sous pression. 160  $\mu$ l de liquide de travail sont expulsés simultanément hors du cathéter.

5 Au temps  $t_8$ , les deux vannes d'isolement sont refermées de manière à stopper l'écoulement. L'appareil est alors dans la situation de la figure 10. Il est prêt à réaliser les injections.

10 Le chirurgien place l'extrémité distale active du cathéter, en position de tir, au contact de la zone de paroi de l'organe ou du tissu à traiter.

15 Au temps  $t_9$ , il déclenche le premier tir. La vanne d'isolement 22 est ouverte de  $t_9$  à  $t_{10}$ , ce qui correspond à la durée d'éjection du premier tir à l'extrémité distale du cathéter. Ce tir est composé d'une première impulsion de 140  $\mu$ l de liquide de travail sous pression servant à creuser le canal d'injection, suivie d'une deuxième impulsion de 160  $\mu$ l de produit actif injecté dans un deuxième temps dans ce canal.

20 Au temps  $t_{10}$ , les deux vannes sont fermées. L'appareil est alors dans la situation de la figure 11. Le chirurgien peut déplacer l'extrémité active du cathéter jusqu'à une deuxième position de tir.

25 Au temps  $t_{11}$ , il déclenche le second tir. La vanne 22 est ouverte de  $t_{11}$  à  $t_{12}$ , correspondant à la durée nécessaire à l'éjection du second tir à l'extrémité distale du cathéter. Ce tir est, comme le précédent, composé d'une première impulsion de 140  $\mu$ l de liquide de travail sous pression servant à creuser le canal d'injection, suivie d'une deuxième impulsion de 160  $\mu$ l de produit actif injecté dans un deuxième temps dans ce canal.

30 Au temps  $t_{12}$ , les deux vannes sont refermées. L'appareil est alors dans la configuration finale de la figure 12.

35 Les deux tirs peuvent éventuellement être réalisés successivement au même endroit. Dans ce cas,

l'intervalle de temps  $t_{10}-t_{11}$  pendant lequel les deux vannes d'isolement sont fermées devient superflu et peut être supprimé, les deux tirs se succédant alors sans interruption.

5 Selon une particularité du procédé, on modifie les temps d'ouverture des vannes d'isolement 22 et 23 en fonction de la viscosité des liquides utilisés.

10 En résumé, le procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'invention peut comprendre les étapes suivantes :

- purge de l'appareil afin de chasser l'air qu'il contient pour le remplir par du liquide de travail ;
- chargement de l'appareil en produit actif ;
- 15 - préparation du ou des tirs en disposant successivement les paquets de fluide selon un ordre et des quantités appropriés et en les plaçant en position de tir à l'extrémité distale active de l'appareil juste avant l'orifice de sortie ;
- 20 - mise en place de l'extrémité distale active de l'appareil en position de tir ;
- réalisation d'au moins un tir d'une séquence de jets liquides.

25 L'appareil selon l'invention peut convenir dans le cadre d'une grande variété d'interventions médicales, chirurgicales ou de diagnostic sur tous les organes du corps d'un être vivant ou en chirurgie ex-situ.

30 L'appareil chirurgical selon l'invention est par exemple particulièrement approprié pour réaliser des interventions telles que la revascularisation transmyocardiale ou myocardique, car il permet la réalisation de conduits de revascularisation dans la zone ischémisée du myocarde puis l'injection dans ces  
35 conduits de substances angiogéniques par exemple du type facteur de croissance.

L'appareil selon l'invention permet

d'injecter les substances les plus diverses telles que par exemple des produits thérapeutiques, des produits ayant une action liée à l'intervention en cours ou des produits de diagnostic, de contraste. Il peut s'agir de

5 molécules chimiques classiques ou de produits issus des biotechnologies et du génie génétique.

L'invention ne se limite évidemment pas à un appareil ne pouvant injecter qu'un seul produit actif. Il est possible d'imaginer, conformément au principe de

10 l'invention, un appareil d'injection comportant plusieurs branches de dérivation, disposées en série ou en parallèle, et permettant l'application de divers produits actifs, en mélange ou successivement selon des caractéristiques préalablement programmées.

## REVENDICATIONS

1. Appareil d'injection d'un produit actif  
comprenant une réserve (2) de liquide de travail mis  
5 sous pression par un générateur de liquide sous  
pression (3), une pièce à main (5) se terminant par une  
extrémité active (8) qui comporte des moyens de sortie  
d'un jet sous pression de liquide de travail et d'un  
jet de produit actif, caractérisé en ce qu'il  
10 comporte :

- une branche principale (4) de circuit fluide,  
reliant la réserve de liquide de travail (2) à la  
pièce à main (5), dans laquelle l'écoulement est  
commandé par l'état ouvert ou fermé d'une vanne  
15 d'isolement (22) ;
- une branche secondaire de dérivation (15), parallèle  
à la branche principale (4) et isolée fluidiquement  
de celle-ci, destinée à contenir le produit actif, et  
dans laquelle l'écoulement est commandé par l'état  
20 ouvert ou fermé d'une vanne d'isolement (23) ; et
- un moyen de multiplexage (24) permettant de commander  
de façon indépendante l'ouverture et la fermeture des  
vannes d'isolement (22, 23) selon des paramètres  
prédéterminés.

25 2. Appareil selon la revendication 1  
caractérisé en ce que les paramètres prédéterminés sont  
des paramètres quelconques, préalablement choisis et  
enregistrés par le chirurgien en fonction du cas  
particulier à traiter.

30 3. Appareil selon l'une quelconque des  
revendications précédentes caractérisé en ce que la  
réserve (2) de liquide de travail est une poche souple  
en matière plastique contenant le liquide de travail et  
en ce que le générateur (3) de liquide sous pression  
35 est une enceinte dans laquelle on enferme la réserve  
(2) de liquide de travail et que l'on remplit  
suffisamment par un gaz neutre pour le mettre sous

pression afin de comprimer la poche et de mettre le liquide sous pression.

4. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'extrémité active (8) est un cathéter (9).

5. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que le cathéter (9) comporte à son extrémité distale un outil perforant ou piquant rétractable, mobile entre une position sortie de travail et une position rentrée de sécurité à l'intérieur du cathéter.

6. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que le cathéter (9) comporte à son extrémité distale un outil perforant ou piquant rétractable, mobile du type à aiguille rétractable.

7. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il comporte un système d'aspiration (13) relié à une source de vide (14).

8. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'un clapet anti-retour (21) est disposé à la sortie de la branche principale (4).

9. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la branche secondaire de dérivation (15) est isolée de la branche principale (4) au moyen de deux clapets anti-retours (19, 20) montés aux deux extrémités de la tubulure de dérivation.

10. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 ou 8 ou 9 caractérisé en ce que les vannes d'isolement (22) et (23) sont montées à proximité immédiate respectivement des clapets anti-retour (21) et (20).

11. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que les clapets anti-

retour (20) et (21) sont intégrés aux vannes d'isolement respectivement (23) et (22).

5 12. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la branche secondaire de dérivation (15) est reliée à une réserve de produit actif (16) par un moyen de mise en communication (17).

10 13. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que le moyen de mise en communication (17) est une vanne de charge (18) à deux ou trois voies.

15 14. Appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que la branche de dérivation (15) comporte une portion de tubulure (30) servant de réserve calibrée pour une dose précise de produit actif.

20 15. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la branche secondaire de dérivation (15) comporte une portion de tubulure ou restriction (33) de diamètre intérieur réduit, servant à casser la pression du liquide qui la traverse.

25 16. Appareil selon la revendication précédente caractérisé en ce que la portion de tubulure ou restriction (33) de diamètre intérieur réduit est située à l'entrée de la branche secondaire de dérivation (15) avant le clapet anti-retour (19).

30 17. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'au moins une des vannes (22, 23) des deux branches du circuit comprend un galet à profil de cône qui en position fermée écrase la tubulure par l'extérieur.

35 18. Appareil selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que tous les éléments du circuit fluide sont susceptibles d'être contaminés, sont des éléments stériles jetables, à usage unique.

19. Procédé d'injection au moyen d'un appareil d'injection selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on creuse un canal d'injection par le tir d'un jet de liquide de travail sous pression, puis dans une étape  
5 suivante on injecte le produit actif dans ce canal d'injection.

20. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen d'un appareil selon l'une  
10 quelconque des revendications 1 à 16 caractérisé en ce que l'on génère une séquence comprenant au moins une impulsion de liquide de travail sous pression, suivie d'une impulsion microdosée de produit actif.

21. Procédé de génération d'une séquence de  
15 jets liquides selon la revendication précédente caractérisé en ce que l'on ouvre la vanne (22) de la branche principale (4) du circuit afin de générer une impulsion formée d'une quantité appropriée de liquide de travail sous pression, puis dans une phase  
20 ultérieure on ouvre la vanne (23) de la branche de dérivation (15) afin de générer une impulsion formée de la quantité souhaitée du produit actif.

22. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication 20 ou 21  
25 caractérisé en ce que l'impulsion de produit actif est générée avec une pression correspondant sensiblement à celle de l'impulsion de liquide de travail.

23. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication 20 ou 21  
30 caractérisé en ce que l'impulsion de produit actif est générée avec une pression inférieure à celle du liquide de travail et de préférence à basse pression.

24. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications  
35 20 à 23 caractérisé en ce que l'impulsion de produit actif est suivie d'une nouvelle impulsion du liquide de travail sous pression.

25. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 24 caractérisé en ce que les quantités de liquide formant les impulsions de liquide de travail et de produit actif sont précisément établies en fixant les temps d'ouverture de chacune des vannes (22, 23).

26. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon la revendication précédente caractérisé en ce que les temps d'ouverture des vannes (22, 23) varient en fonction de la viscosité des liquides.

27. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen d'un appareil selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 caractérisé en ce que l'on ouvre simultanément les deux vannes (22, 23) des deux branches (4, 15) du circuit afin de générer un jet constitué d'un mélange du produit actif et de liquide de travail dont les proportions sont précisément fixées par un réglage du temps d'ouverture de chacune des vannes (22, 23).

28. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 27 caractérisé en ce que l'on utilise une très petite quantité de produit actif et que l'on réalise un microdosage de celui-ci.

29. Procédé de génération d'une séquence de jets liquides selon l'une quelconque des revendications 20 à 28 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- purge de l'appareil afin de chasser l'air qu'il contient pour le remplir par du liquide de travail ;
- chargement de l'appareil en produit actif ;
- préparation du ou des tirs en disposant successivement les paquets de fluide selon un ordre et des quantités appropriés et en les plaçant en position de tir à l'extrémité distale active de l'appareil juste avant l'orifice de sortie ;



- mise en place de l'extrémité distale active de l'appareil en position de tir ;
- réalisation d'au moins un tir d'une séquence de jets liquides.

5

FIG.1

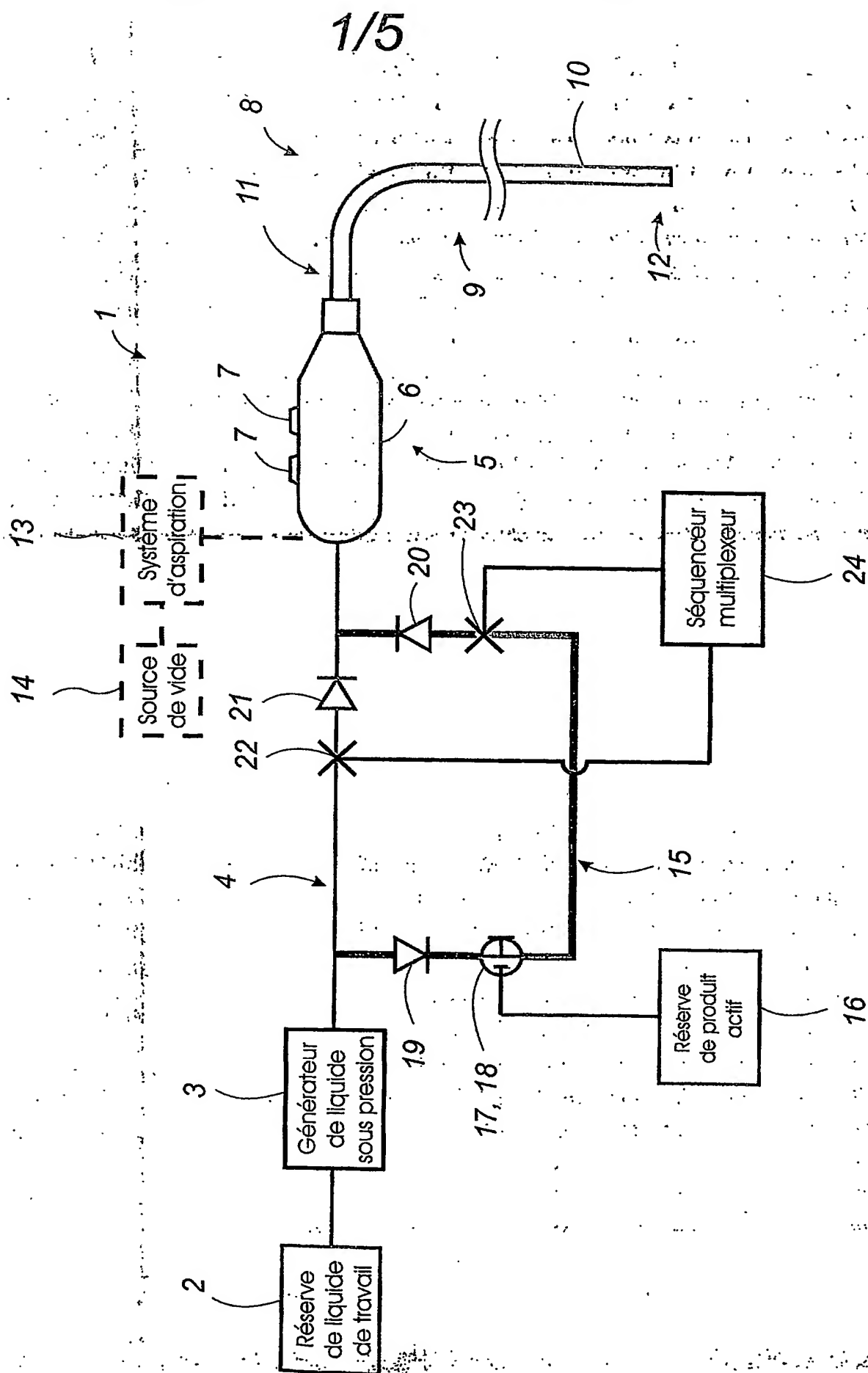


FIG. 2

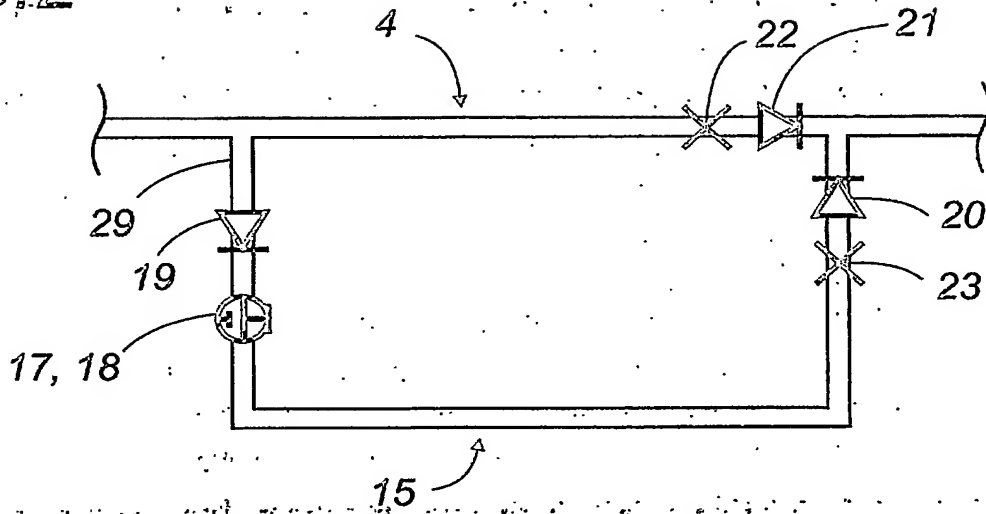


FIG. 3

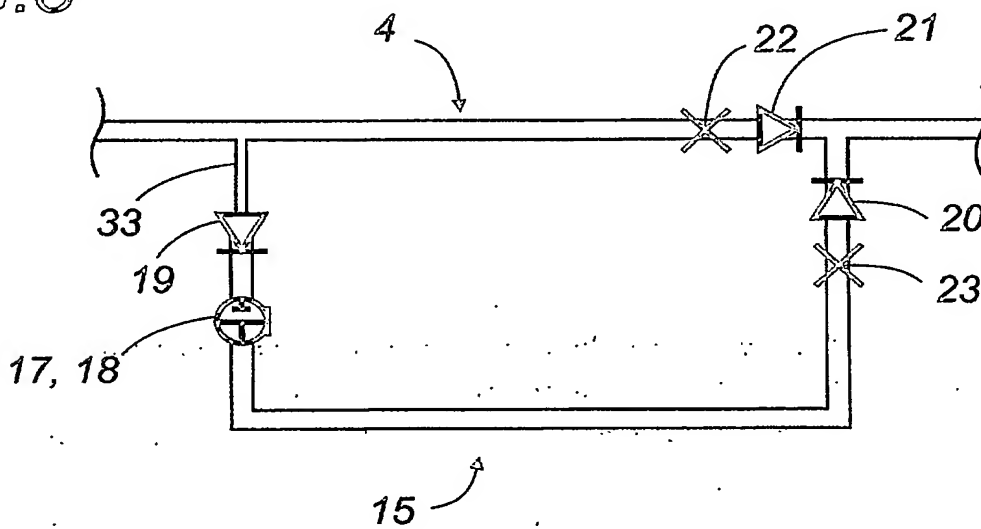


FIG. 4

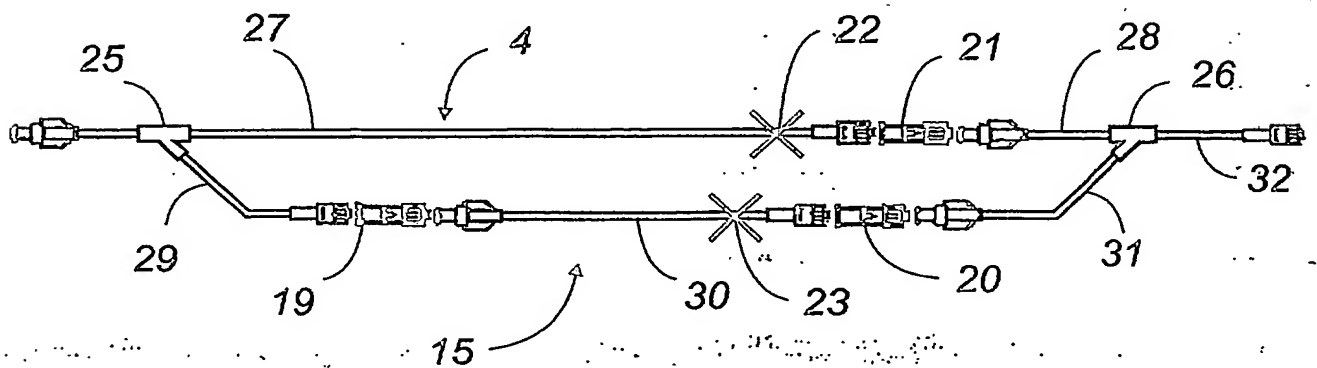
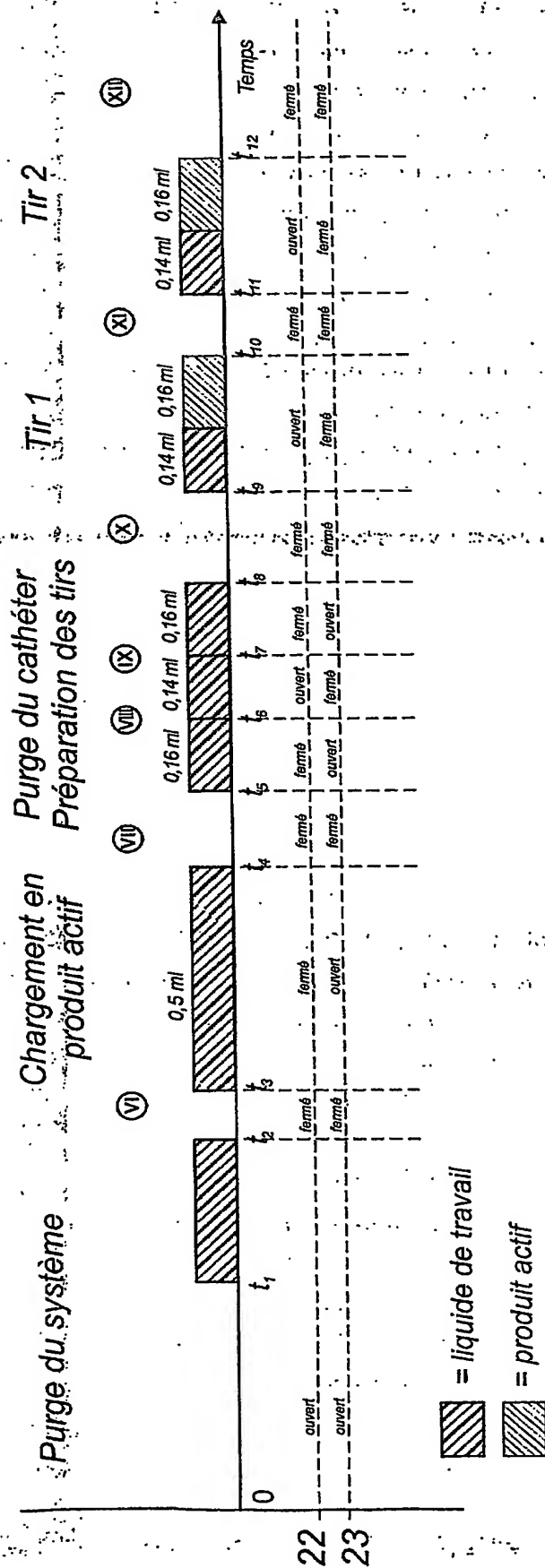




FIG.5



4/5

FIG. 6

$t_2$  à  $t_3$

 = liquide de travail  
 = produit actif

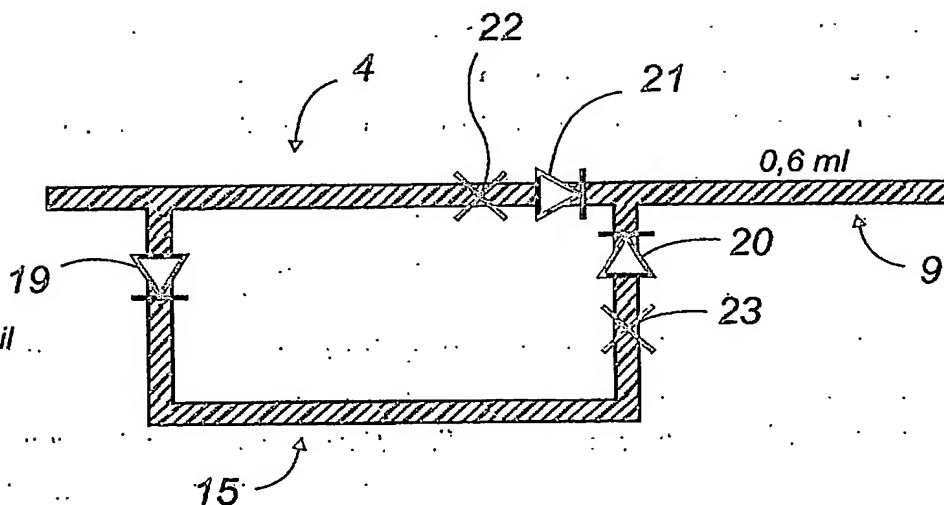




FIG. 7

$t_4$  à  $t_5$

 = liquide de travail  
 = produit actif

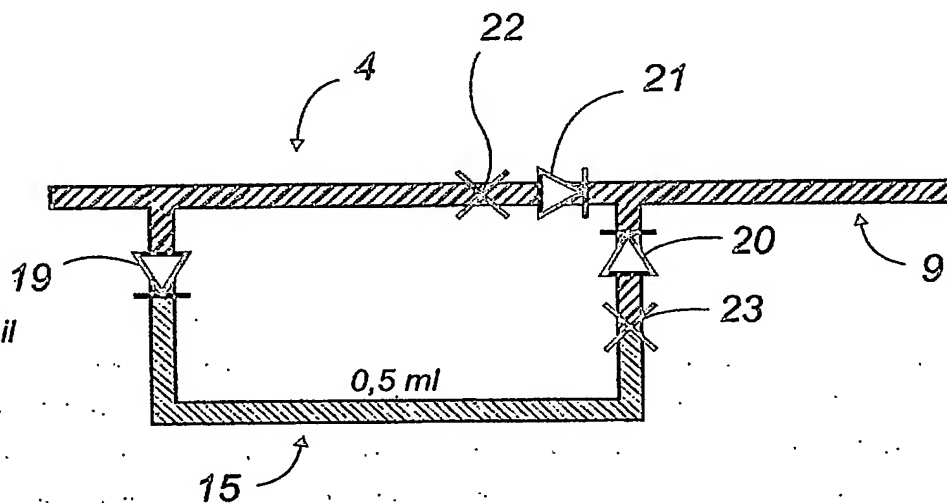




FIG. 8

$t_6$

 = liquide de travail  
 = produit actif

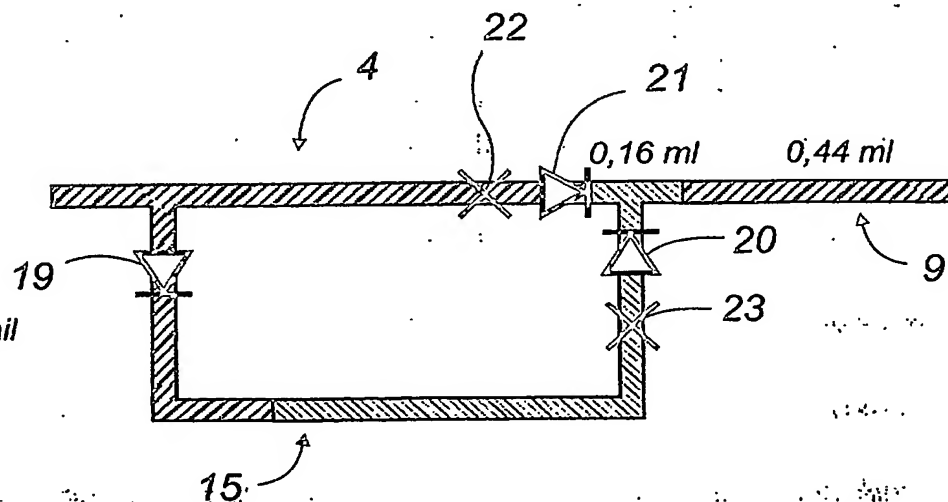




FIG.9

$t_7$

 = liquide de travail  
 = produit actif

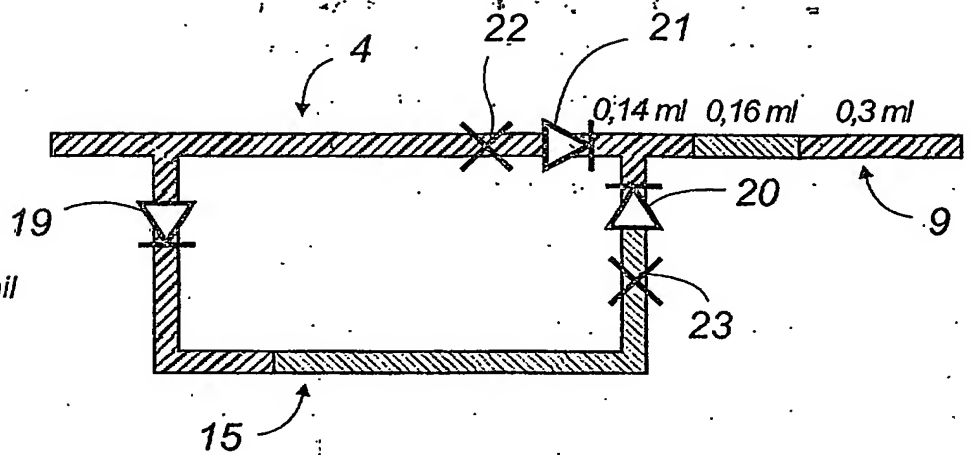




FIG.10

$t_8$  à  $t_9$

 = liquide de travail  
 = produit actif

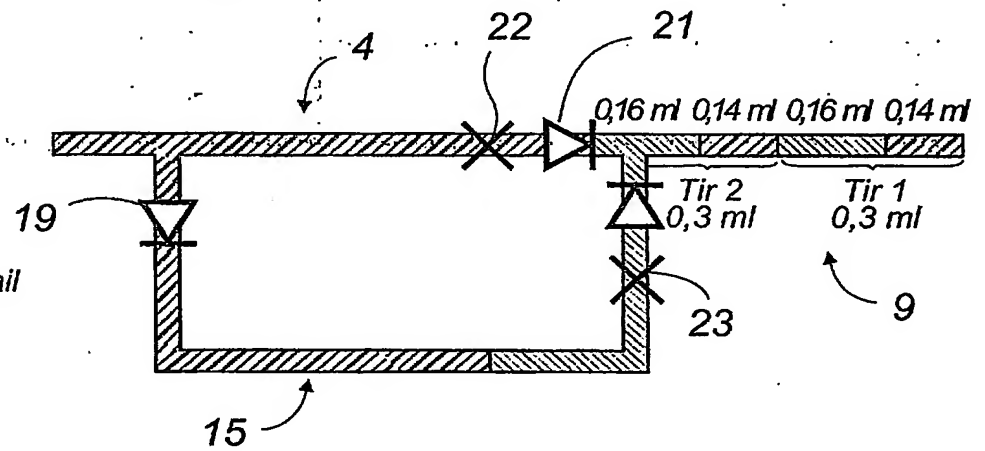




FIG.11

$t_{10}$  à  $t_{11}$

 = liquide de travail  
 = produit actif

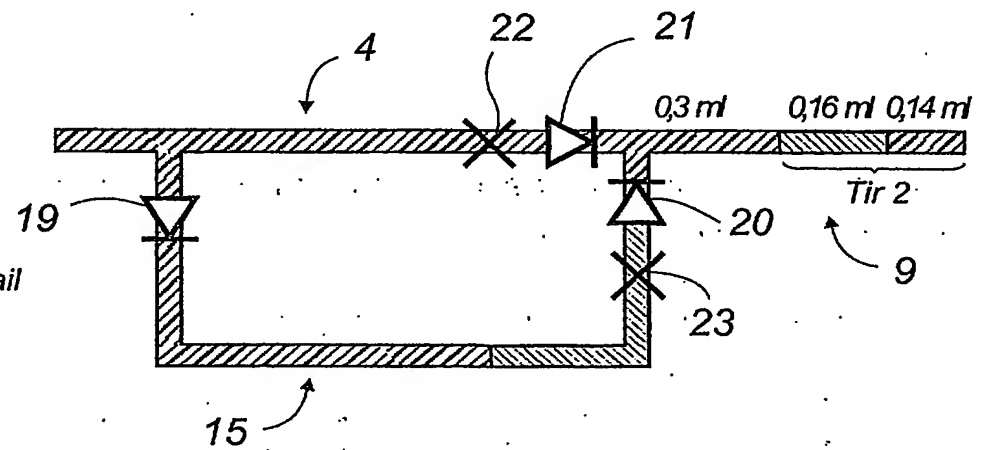


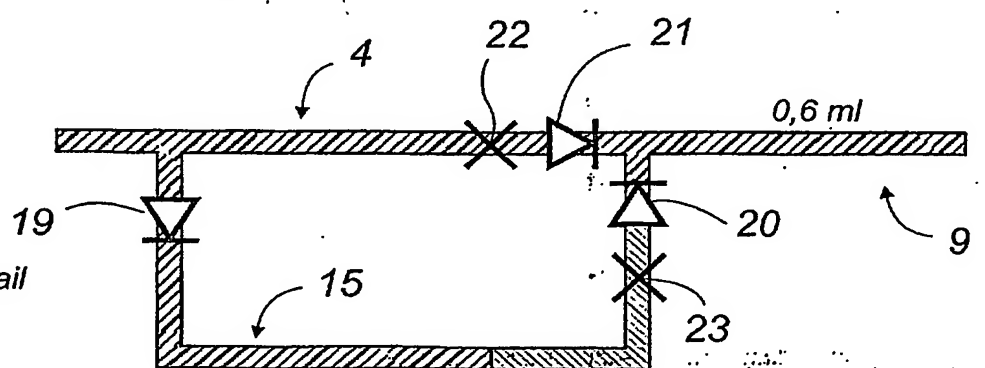


FIG.12

$t_{12}$

 = liquide de travail  
 = produit actif





## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ



N° 11235\*02

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1./1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260893

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SAPH PAT FR 8	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0200129	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Appareil d'injection microdosée d'un produit actif par des jets de liquide de travail sous pression et procédé de génération d'une séquence de jets liquides au moyen de cet appareil.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
SAPHIR MEDICAL, société anonyme représentée par : Cabinet METZ PATNI 63 rue de la Ganzau 67100 STRASBOURG			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		GONON	
Prénoms		Bertrand	
Adresse	Rue	5 route Neuve	
	Code postal et ville	69360	TERNAY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
le 7 janvier 2002 Paul METZ - MANDATAIRE CPI (BMDM) n° 92 404 40			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**